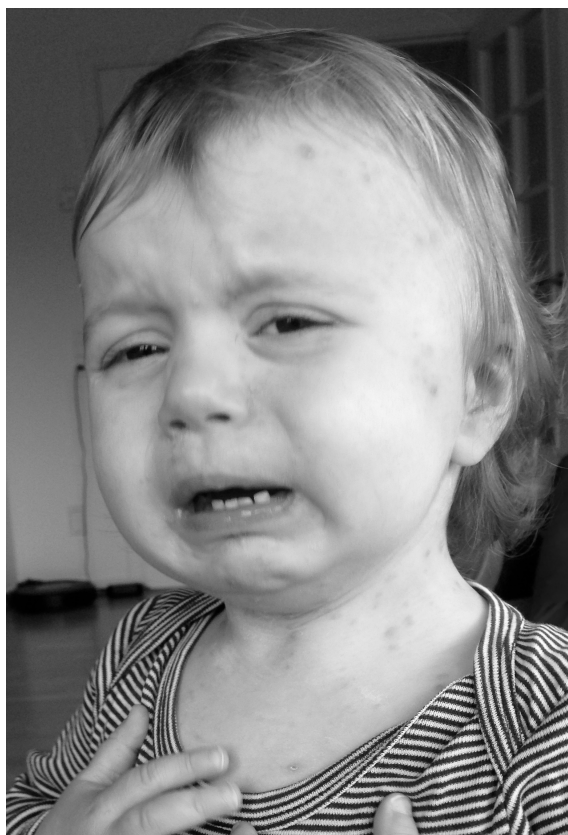


Forskningsstræningsopgave
April 2017

Sikkerheden ved kortvarig NSAID-behandling til børn under 5 år



Trine Ammitzbøll
Tine Heisz Ørndrup Højbjerg
Inger Wæhrens Winther

Holdnr.: 33
Vejleder: Hanne Nørgaard Heje

Indholdsfortegnelse

Indledning.....	side 2
Metode.....	side 3
Resultater.....	side 4
Diskussion..	side 8
Konklusion.....	side 10
Perspektivering ..	side 11
Appendix ..	side 12
Referencer ..	side 16

Indledning

Mange henvendelser vedrørende børn i almen praksis omhandler feber og heraf følgende ubehag. I Danmark kan antipyretisk/smertestillende i form af paracetamol (mixtur, suppositorie, smelttablet) købes i håndkøb. NSAID (non steroidal anti inflammatory drugs) er receptpligtig til børn og findes i Danmark i flydende form udelukkende som Bonyl® (naproxen). Der fås tablet ipren® (ibuprofen) 200mg i håndkøb. Bonyl® (naproxen) er ikke godkendt til børn under 5 år jf. pro.medicin.dk og der er ikke angivet doseringsforslag til andre tilstande end juvenil reumatoid artrit. Derimod kan ibuprofen gives fra 6 måneder til børn med reumatiske sygdomme jf. samme hjemmeside.¹

Paracetamol er oftest førstevalget til børn både som smertestillende og antipyretisk behandling, hvilket måske hænger sammen med tradition og tilgængelighed, og indtrykket er, at mange praktiserende læger ofte er lidt mere tilbageholdende med NSAID. Acetylsalisylsyre kan i sjældne tilfælde udløse Reyes syndrom, men der foreligger ikke dokumentation for, at NSAID kan udløse syndromet.² Acetalicylsyre og NSAID har farmakologiske ligheder, og bekymringen har historisk set været, at andre midler fra NSAID-gruppen også kan udløse Reyes syndrom.³ Hos voksne har NSAID været associeret med anafylaksi, akut nyresvigt og gastrointestinal (GI) blødning.⁴ I flere andre sammenlignelige lande anbefales og bruges NSAID i lige så høj grad som paracetamol til børn.⁵ Der foreligger en del studier, hvor den antipyretiske eller analgetiske effekt af paracetamol og ibuprofen undersøges. Vores fokus har udelukkende været på sikkerheden i forhold til bivirkninger ved brug af NSAID i forhold til paracetamol. Der har været studier hvor paracetamol er blevet associeret med udvikling af astma og astmatisk bronkitis.⁶ For ibuprofen er der en teoretisk risiko for nefrotoksicitet hos helt små børn eller ved svær dehydrering⁷ og man kunne også være bekymret for gastrointestinale bivirkninger, da undersøgelser af voksne har vist dette.⁴

Under vores ophold på børneafdelinger både i Region Nordjylland og Region Midtjylland har indtrykket ofte været, at man på børneafdelingen supplerer paracetamol med naproxen eller ibuprofen, hvis førstnævnte ikke har tilstrækkelig effekt. Det kan både være ved otitis media, coxitis simplex m.fl. Vores undren har ledt os hen til nedenstående forskningsspørgsmål.

Forskningsspørgsmål

Er der helbredsmæssige risici ved kortvarigt at anvende NSAID som supplerende smertebehandling til børn under 5 år, der i forvejen får maksimal dosis af paracetamol og i bekræftende fald hvilke ?

Metode

Forskningsspørgsmålet besvares gennem et litteraturstudie.

Søgestrategi

Der er søgt litteratur via PubMed, hvor der er foretaget 3 forskellige søgninger. Efter søgning med relevante ord og filtre er abstracts og i nogle tilfælde artikler læst igennem og artikler udvalgt efter relevans i forhold til vores forskningsspørgsmål. Vi har inkluderet artikler, hvor primære eller sekundære outcomes har været bivirkninger til NSAID (evt. sammenlignet med bivirkninger til paracetamol). Vi har kun set på randomiserede kliniske studier og sprogkriteriet har været dansk, norsk og engelsk.

MeSH-søgning

Vi har den 28. Januar 2017 søgt på følgende MeSH-termer i PubMed: child AND preschool AND "analgesic, non-nicotic". Vi har sat filtre på for "clinical trials".

Bloksøgning

Der er søgt efter nedenstående skabelon, som er udarbejdet og lavet sammen med bibliotekar ved det Sundhedsvidenskabelige bibliotek, Aarhus Universitet den 25. januar 2017. Der er søgt i PubMed med både fritekst- og MeSH-termer. Søgetermerne inden for hver blok er kombineret med "OR" og blokkene er endeligt kombineret med "AND" jf. nedenstående skema. Der blev derefter sat følgende filtre på: "clinical trials" og "language" (english, danish, norwegian).

Blok 1		Blok 2		Blok 3		Filtre
Fritekst	MeSH	Fritekst	MeSH	Fritekst	MeSH	
preschool	Child, preschool	ibuprofen	ibuprofen	safety	Safety	Clinical trials
infant	infant	naproxen	naproxen	"side effect"	drug-related side effects and adverse reactions	Language (english, danish, norwegian)
		Nsaid	anti-inflammatory agents, non-steroidal			

Fritekstsøgning

Fritekstsøgningen, som er foretaget den 28. Januar 2017, er taget med for at finde de nyeste artikler, hvor MeSH-ord endnu ikke er koblet på, da MeSH-termer først kobles på efter et stykke tid. Der er søgt i PubMed.

Der er søgt på følgende: pain AND child AND NSAID. Derefter er der sat filter for "clinical trials".

Resultater

Ved den i metodeafsnittet beskrevne søgestrategi fandt vi ved MeSH-søgningen 432 artikler hvoraf 5 umiddelbart opfyldte de tidligere nævnte kriterier ved gennemgang af abstracts. Efter gennemlæsning af de 5 artikler viste det sig, at to ikke kunne bruges. Således er 3 artikler fra denne søgning brugt til opgaven.

Ved bloksøgningen fremkom 750 artikler (de tre blokke kombineret). Efter filter for clinical trials var der 187 artikler og dette ændrede sig ikke efter filter for sprog. Efter gennemgang af abstracts opfyldte 4 artikler vores kriterier. Efter gennemlæsning af de 4 artikler måtte 1 udgå, da den næsten udelukkende havde fokus på den antipyretiske effekt og ikke forholdt sig til bivirkninger. Således var 3 egnede til opgaven.

Ved fritekstsøgningen fremkom i alt 318 artikler, hvor en enkelt artikel var egnet efter gennemlæsning af overskrifter og abstracts.

Bloksøgningen lavede vi som den første. Ved fritekstsøgningen og MeSH var der artikler som vi allerede havde inkluderet ved førstnævnte søgning. Disse er ikke medtaget igen.

På denne måde er vi nået frem til 7 artikler, som danner udgangspunktet for vores opgave.

STUDIE	DESIGN	SETTING	UNDERSØGELSE	RESULTAT
McIntyre and Hull, 1996 ³	Randomiseret, kontrolleret dobbeltblindet studie.	150 børn med feber, axillær $t_p > 37,5$ °C Alder: 2 mdr-12 år	Sammenligne den febernedsættende effekt af ibuprofen og paracetamol samt sammenligne hvordan børnene tolerere behandlingen. Outcome er bl.a. ændringer i irritabilitet og klinisk tilstand (herunder bivirkninger)	Der er ikke signifikant forskel på børnene i de to grupper.
Sarrell et al., 2006 ⁸	Randomiseret, kontrolleret dobbeltblindet studie, parallelgruppe	480 børn Alder: 6-36 mdr. Tre grupper, som får følgende: 1) Paracetamol 12,5mg/dosis hver 6. time 2) Ibuprofen 5 mg/dosis hver 8. time 3) Paracetamol 12,5 mg/dosis skiftende med ibuprofen 5 mg/dosis hver 4. time Desuden modtager halvdelen af grupperne i 1) og 2) en loadingdosis med paracetamol 25mg/kg og den anden halvdel ibuprofen 10 mg/kg Dette gives i op til 3 dage	Leverfunktion: Blodprøve på dag 0, 3, 5 og herefter hver 2. uge i 12 uger Nyrefunktion: Blodprøve på dag 0, 3, 5 og herefter hver 2. uge i 12 uger Gastrointestinal blødning: Afføringsprøve for okkult blod i afføringen på dag 1, 3, 5 og herefter hver 2. uge i 12 uger Forekomst af Reyes Syndrom	Ingen alvorlige bivirkninger, således ingen tilfælde med Reyes Syndrom. Leverfunktion: 1,7 % af børnene fik mild forhøjelse af leverenzymen i de første dage. Dag 14 var tallene igen normale. Ingen signifikant forskel mellem grupperne. Nyrefunktion: 3,0 % af børnene fik let forhøjelse af nyretal i de første dage. Dag 14 var tallene igen normale. Ingen signifikant forskel mellem grupperne
Sheehan et al., 2016 ⁹	Randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie, parallelgruppe	300 børn med mild persisterende astma Alder: 12-59 mdr. Inddelt i følgende grupper: 1) paracetamol 15mg/kg	Primært outcome: antal af astmaexacerbationer Sekundært outcome: 1) "astma-kontrol-dage" (dage uden behov for astmamedicin pn, dage	Ingen forskel mellem de to grupper hverken på primært eller sekundært outcome

		<p>max hver 6. time pn. 2) ibuprofen 9,4mg/kg max hver 6. time pn.</p>	<p>uden astmasymptomer og kontakt til sundhedsvæsenet) 2) brug af albuterol (beta2-agonist) pn. 3) ikke-planlagt vurdering af astma i sundhedsvæsenet</p>	
Lesko and Mitchell 1995 ¹⁰	Randomiseret, kontrolleret dobbeltblindet studie.	<p>Del af Boston University Fever Study med 83915 børn. Alder: 6 mdr. - 12 år</p> <p>3 grupper som får følgende: 1) Paracetamol 12 mg/kg/dosis 2) Ibuprofen 5 mg/kg/dosis 3) Ibuprofen 10 mg/kg/dosis</p> <p>Max. 5 doser/døgn. Max 3 døgn.</p>	<p>Primært outcome: Indlæggelse for GI-blødning, nyresvigt, anafylaksi eller Reyes syndrom</p>	<p>Ingen tilfælde af nyresvigt, anafylaksi eller Reyes syndrom. Der er fire tilfælde af GI-blødning (ingen alvorlig). Alle fire tilfælde er i ibuprofengruppen (to fik 5 mg/kg ibuprofen og to fik 10 mg/kg ibuprofen). Der findes ikke signifikant forskel på grupperne.</p>
Lesko and Mitchell 1997 ¹¹	Randomiseret, kontrolleret dobbeltblindet studie.	<p>Del af Boston University Fever Study med 83915 børn. Alder: 6 mdr. - 12 år</p> <p>3 grupper som får følgende: 1) Paracetamol 12 mg/kg/dosis 2) Ibuprofen 5 mg/kg/dosis 3) Ibuprofen 10 mg/kg/dosis</p> <p>Af de mange børn indlægges 795 og heraf</p>	<p>Creatininniveau og carbamidniveau ved blodprøve indenfor det første indlæggelsesdøgn</p>	<p>Ingen signifikant forskel mellem grupperne i gennemsnitlig creatinin- og carbamidniveau. Heller ingen signifikant forskel, når man måler på antal børn med creatinin over 62 µmol/L eller carbamid over 6,4 mmol/L.</p> <p>Ved børn indlagt med dehydratio er der heller ingen signifikant forskel på grupperne</p>

		har 288 fået taget blodprøve indenfor det 1. indlæggelsesdøgn		
Lesko and Mitchell 1999 ¹²	Randomiseret, kontrolleret dobbeltblindet studie.	Del af Boston University Fever Study. 27065 børn. Alder: 6 mdr. - 2 år 3 grupper som får følgende: 1) Paracetamol 12 mg/kg/dosis 2) Ibuprofen 5 mg/kg/dosis 3) Ibuprofen 10 mg/kg/dosis	Primært outcome: Indlæggelse for gastrointestinal blødning, akut nyresvigt, anafylaksi, Reyes syndrom, astma, bronchitis og gastroenteritis.	Ingen tilfælde af nyresvigt, anafylaksi eller Reyes syndrom. Der er tre tilfælde af GI-blødning (ingen alvorlig). Alle tre tilfælde er i ibuprofengruppen. Der findes ikke signifikant forskel på grupperne.
Lesko et al. 2002 ¹³	Randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie.	Del af Boston University Fever Study. Inddelt i grupper som ovenfor. 1879 børn der fik astmamedicin dagen før studiets start er medtaget.	1) Antal af hospitalsbesøg grundet astma i perioden for follow-up 2) Ambulante besøg grundet astma i perioden for follow-up.	1) Der var ikke signifikant forskel i hospitalsbesøg i de forskellige grupper 2) Der var signifikant lavere ambulante besøg i ibuprofengruppen i forhold til paracetamolgruppen.

Diskussion

Vi er i denne opgave gået i dybden med i alt 7 artikler. De fire artikler stammer fra det samme studie (Lesko et al. ^{10,11,12,13}). Vi har dog valgt at tage alle artiklerne med velvidende, at de repræsenterer en stor procentdel af vores litteratur. Vores overvejelser har været, at der er tale om et meget stort studie, som har inkluderet mange børn, og derfor har et stort grundlag at basere data og konklusioner på. Samtidig er der ud fra dette studie skrevet flere artikler med forskellige forskningsspørgsmål. Studiets styrke er det store materiale og det meget lille frafald. Den største svaghed findes i studiet med børn under 2 år, da det viste sig, der også var registreret børn under 6 måneder på trods af, at studiet oprindeligt inkluderede børn fra 6 måneder til 12 år. Man konkluderede, at der var tale om fejlregistreringer, og inkluderede de børn, hvor vægten stemte overens med alderen ud fra 95-percentilen. Således er der en risiko for fejl forbundet med dette, da data ikke nødvendigvis stemmer overens. Man kan diskutere, om de børn, hvor alder ikke var registreret skulle ekskluderes af studiet. Uanset alder og vægt var der ikke tale om alvorlige reaktioner med akut nyresvigt. Vi er klar over, at vi tillægger The Boston Fever Study stor styrke i vores opgave, men da de øvrige studier inkluderer meget færre børn, har vi valgt dette.

De studier, vi kunne finde, omhandlede alle brugen af ibuprofen som mixtur. En sådan form findes ikke i Danmark, hvor Bonyl® benyttes, hvis flydende NSAID skal gives. Man kan overføre data omhandlende ibuprofen til dansk praksis, men problemet er imidlertid, at vi ikke længere har adgang til ibuprofen som mixtur i Danmark. Ud over dette, er der i flere af studierne givet relativt høje doser ibuprofen sammenlignet med dansk standard. I studierne har man givet ibuprofen 5-10mg/kg/dosis og i "The Boston Fever Study" måtte man give op til 5 doser pr. døgn. Således har man kunnet komme op på en døgn dosis på 25-50mg/kg, mens man f.eks. ved børneafdelingen på Aalborg universitetshospital har en maksimal dosis ibuprofen på 30 mg/kg/døgn fordelt på 3-4 doser.¹⁴ Da man ikke har set alvorlige bivirkninger til de anvendte doser i studierne, kan man næppe forvente flere bivirkninger i Danmark, hvor man anvender lavere doser.

Lesko et al. følger børnene over en periode på 4 uger, hvor den gennemsnitlige brug af medicindoser er 6-10 (mere præcist er det ikke angivet i artiklen) mens man i studiet af Sheehan et al.⁹ følger børnene over 48 uger og gennemsnitlig brug af medicindoser er 5,5 (1,0-15,0). I alle studier er der dog tale om kortvarig behandling, hvilket også er relevant for brug i akutte situationer hos den praktiserende læge, hos vagtlægen eller i en børnemodtagelse.

De studier, vi har gennemgået har haft primære outcomes som astmaexacerbationer, akut nyrepåvirkning, anafylaksi, gastrointestinal blødning og Reyes syndrom. Flere af vores studier har kun undersøgt bivirkninger som sekundært outcomes, hvilket gør, at de ikke går helt så meget i dybden med disse tal, og flere steder har det blot været et skema

som bilag, og der ikke har været den helt store fokus på, om der reelt er tale om bivirkninger til medicinen eller symptomer som led i akut opstået sygdom.

Ved studiet af Sarrell et al.⁸ angives, at de vil undersøge for gastrointestinal blødning med afføringsprøver. De skriver, at ingen børn fik alvorlige bivirkninger, men skriver ikke direkte, at der ikke var nogen, som fik gastrointestinal blødning. Det kunne have været ønskeligt, at de eksakte tal for antal afføringsprøver positive for blod også var ført ind i et skema, så man ikke selv skulle tolke på forståelsen af alvorlige bivirkninger. Ligeledes angiver de at signifikant flere i ibuprofen gruppen har gastrointestinale irritationsgener. De eksakte tal fremgår ikke af artiklen. Sarrells studie adskiller sig fra de andre ved at benytte en loadingdosis med enten paracetamol eller ibuprofen. Således har halvdelen af børnene i paracetamol gruppen fået en loadingdosis med ibuprofen og omvendt har halvdelen af børnene i ibuprofen gruppen fået en loadingdosis med paracetamol. Hvorfor man har valgt denne praksis, er vi ikke klar over, men vi mener, at det kan være med til at gøre en eventuel forskel mellem grupperne mindre. Hos de børn, der har fået to forskellige præparater, vil det være svært at afgøre hvilket stof, der har givet eventuelle bivirkninger. Ved Lesko et al.¹⁰ er et af de primære outcomes alvorlig gastrointestinal blødning, og her findes ikke forskel på grupperne. I artiklen, hvor der udelukkende inkluderes børn under to år, undersøges, om der er forskel på antallet af indlæggelser pga. gastrointestinale gener (kvalme, opkastning, diaré) som man mener kan dække over en mindre gastrointestinale blødning. Her finder man heller ingen forskel.¹²

McIntyre og Hull³ har som et af de primære outcomes undersøgt, hvordan børn mellem 2 måneder til 12 år tåler en kortvarig behandling med ibuprofen sammenlignet med paracetamol. Der findes ingen alvorlige komplikationer i nogle af grupperne og der er ingen signifikant forskel mellem grupperne. Børnenes kliniske tilstand registreres imidlertid sidste gang, når de modtager den sidste dosis medicin, og der er således ingen follow-up efterfølgende. Dette kan betyde, at bivirkninger, der først indtræffer senere ikke registreres i resultaterne.

Alle studier fraset Sarrell et al.⁸ har undersøgt brugen af paracetamol og ibuprofen hver for sig. Ud fra disse kan man derfor ikke nødvendigvis konkludere, at ibuprofen er sikkert som supplement ved i forvejen maksimal behandling med paracetamol, som egentlig var en del af vores forskningsspørgsmål. I Danmark foretrækkes paracetamol som førstevalg og kan suppleres med NSAID, hvis effekten af førstnævnte ikke er tilstrækkelig. Rent teoretisk kan man være bekymret for, at paracetamol kan akkumulere i nyrerne og forårsage tubulær nekrose ved brug af begge præparater. Paracetamol metaboliseres i leveren og udskilles via nyrerne, mens ibuprofen blokerer produktionen af prostaglandin i nyrerne og hæmmer produktionen af glutathion. Glutathion nedbryder den toksiske metabolit fra paracetamol. Således kan denne metabolit teoretisk set ophobes i nyrerne.⁸ Akut svær nyrepåvirkning er ikke set ved kortvarigt brug i Sarrells studie, hvor alternerende doser af ibuprofen og paracetamol er givet. Om nyrepåvirkning kan forekomme ved

langtidsbehandling eller særligt ved dehydrerede børn, kan studierne ikke sige noget om. Lesko et al.¹¹ finder, at creatinin og carbamid i alle grupper ligger lidt højere blandt de, som udskrives med diagnosen dehydratio. Der er ingen signifikant forskel på grupperne. Børnene får ikke taget kontrolblodprøver senere, så man derved kunne se, om dette bare var en forbigående effekt, eller om det giver anledning til nedsat nyrefunktion på længere sigt. I studiet af Lesko et al. er det heller ikke alle børn, der har fået målt nyrefunktion ved blodprøver, da blodprøver ikke er et målepunkt i studiet, men kun taget på indikation af den behandelende læge. Man må imidlertid formode, at det er de sygeste børn, der indlægges, og at de derfor også har den største risiko for at få nyrepåvirkning. Eftersom inklusionskriteriet i studiet har været indlæggelse, er dette et væsentligt inklusionsbias. Lægerne, der inkluderede børnene i studiet, kunne imidlertid vælge, ikke at lade de sygeste børn deltage i studiet, hvilket er et væsentlig selektionsbias. På den måde kan det diskuteres, hvorvidt resultatet kan overføres til de børn, der ses i almen praksis i Danmark, da disse sjældent fejler noget alvorligt. I så fald vil de blive henvist til en børneafdeling.

Ud over nyrepåvirkning og gastrointestinal blødning har der været bekymring for risiko for forværring af astma ved brug af ibuprofen. Ved studiet af Sheehan et al.⁹ fandt man ingen signifikant øgning i antallet af astmaexacerbationer ved børn kendt med mild persisterende astma. Ej heller fandt man en forværring af symptomer på astma. Dog er det værd at bemærke, at der i ibuprofengruppen var 12 alvorlige hændelser, hvoraf 6 var indlæggelse med astmaexacerbation hvorimod der i paracetamolgruppen var 6 indlæggelser hvoraf 3 var med forværring af astma. Dog var forskellen ikke signifikant.

I studiet af Lesko et al.¹³ har man i gruppen, der fik ibuprofen, set signifikant nedsat antal ambulante henvendelser pga. astma. Om dette skyldes en positiv effekt af ibuprofen eller en negativ virkning af paracetamol, har man ikke kunnet konkludere. I begge studier har lægen ekskluderet børn, hvor denne vurderer, at forældre/værger ville have lav compliance i forhold til studiet. Dette er et inklusionsbias, men da vurderingen foregår før randomiseringen, påvirker det ikke gruppernes sammensætning. I begge studier er grupperne vurderet at være sammenlignelige uden signifikante forskelle. Idet man har ekskluderet deltagere, hvor der er mistanke om lav compliance, må man antage, at data er mere pålidelige. Dette kan også være medvirkende til det lave frafald.

Ingen af studierne har registreret tilfælde af Reyes Syndrom.

Konklusion

Med baggrund i denne forskningstræningsopgave er vi trygge ved at bruge ibuprofen kortvarigt til børn ned til 6 måneder ved febrilia/smerter, da der i studierne ikke er fundet alvorlige bivirkninger ved brugen. Vi ser det som et problem, at vi ikke kan få ibuprofen som mixtur i Danmark, samt at vi ikke har kunnet finde studier med brug af Bonyl® (naproxen). Vi kan ikke konkludere, at det er sikkert at bruge ibuprofen som supplement til

maksimal behandling med paracetamol, da vi kun har fundet et enkelt studie der omhandler alternerende behandling, hvor der samtidig er fokus på bivirkninger. Da der er tale om studier med fokus på kortvarigt brug, kan ingen af studierne sige noget om langtidskonsekvenserne og bivirkningsprofilen for fast behandling med NSAID ved kroniske sygdomme.

Perspektivering

På baggrund af vores opgave, mener vi at kunne anbefale kortvarig brug af ibuprofen til børn fra 6 måneder til 5 år, men vi kan ikke konkludere at det er sikkert i kombination med paracetamol. Problemet er imidlertid stadig, at man ikke længere har adgang til ibuprofen mixtur i Danmark men kun naproxen mixtur. Man kunne derfor ønske et fremtidigt studie omhandlende sikkerheden af kortvarigt brug af naproxen kombineret med paracetamol til børn i almen praksis som antipyretisk og smertestillende behandling. Vi vil gerne have et studie, som har en længere follow up periode for at kunne registrere alle bivirkninger.

Appendix

Artikler

J. McIntyre, D.Hull, Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever, 1996

Beskrivelse: I studiet testede man hypotesen, at ibuprofen og paracetamol var ligeværdige i forhold til den febernedsættende effekt, og derudover ville man sammenligne hvordan børnene tolererede behandlingen. 300 børn blev inkluderet fra en enkelt pædiatrisk afdeling. Inklusionskriteriet var axillær temperatur $>37,5^{\circ}\text{C}$. Behandlingen (se skema) var maksimalt i 3 døgn, og i den periode fik børnene målt temperatur flere gange og blev regelmæssigt scoret på forskellige skemaer (ændringer i temperatur, irritabilitet og klinisk tilstand, smagen af medicinen samt samlede effekt af behandlingen (vurderet som hvordan barnet havde det ved sidste dosis medicin)).

Resultat: I forhold til hvorledes børnene tolererede behandlingen, var der ingen signifikant forskel mellem grupperne. Der var ingen alvorlige komplikationer i nogen af grupperne.

Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA, Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. 2006

Beskrivelse: Studiet inkluderede 464 børn mellem 6 og 36 mdr i 3 børneambulatorier i primærsektoren i Israel med rektaltemperatur over $38,4^{\circ}\text{C}$. Studiets formål var at sammenligne effekten af paracetamol alene, ibuprofen alene og paracetamol og ibuprofen givet skiftevis. Der var flere punkter, som de evaluerede på, hvor vi i vores opgave primært koncentrerer os om nyre- og leverfunktion, gastrointestinal blødning samt Reyes syndrom. I studiet randomiseredes børnene i de 3 grupper (se skema). Efter beregninger vurderede man de tre grupper sammenlignelige. De blev fulgt over 13 uger (se skema). De fik medicin i maksimalt 3 dage og blev kontrolleret med blodprøver og afføringsprøver på dag 0, 3 og 5 og herefter hver 2. uge.

Resultater: Ingen børn fik alvorlige bivirkninger eller alvorlig sygdom. Let forhøjelse af leverenzymen fandtes hos gennemsnitligt 1,7 % af børnene og let forhøjelse af nyretal fandtes hos 3,0 % af børnene. Der var ingen statistisk signifikant forskel på grupperne. På dag 14 var alle tal igen normale. Det angives at flere børn i ibuprofengruppen havde signifikant flere gastrointestinale irritationsgener end i de andre grupper. De eksakte tal fremgår dog ikke af artiklen.

Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ et al, Acetaminophen versus Ibuprofen in Young Children with Mild Persistent Asthma, 2016

Beskrivelse: 300 børn fra 18 forskellige centre i USA deltog i studiet, der strakte sig over 48 uger i perioden marts 2013 til april 2015. Der var tale om børn med mild persisterende astma. Definitionen på dette var børn med symptomer på astma mere end 2 dage pr. uge men ikke dagligt, og som var i den rekommanderede behandling med montelukast eller

cromolyn samt inhalation med lavdosis glukokortikoid. Eksklusionskriterier var tidligere reaktion på medicinen i forsøget eller mistanke om lav compliance til studiets procedurer eller forsøgsregimet (medicin). Forældre/værge skulle føre dagbog og udfylde spørgeskemaer og der var opfølgning hver 4. uge enten via telefon eller ved besøg i klinikken. Dette efter helt fastsat skema.

Resultat: 226 deltagere gennemførte hele perioden og heraf brugte 200 deltagere forsøgsmedicinen. Man fandt ikke signifikant forskel i brugen af forsøgsmedicin mellem de to grupper. Gennemsnittet var 5,5 doser forsøgsmedicin over hele perioden (1,0 til 15).

Der var ikke signifikant forskel på antallet af astmaexacerbationer (defineret som behov for glukokortikoid p.o., i.v. eller i.m.). Man fandt ingen signifikant forskel mellem de to grupper ved sekundært outcome.

I gruppen der fik paracetamol var der 6 deltagere med alvorlige hændelser hvoraf 5 blev indlagt. Heraf var der 2 tilfælde med astmaexacerbation og et tilfælde med status astmaticus. I gruppen med ibuprofen var der 12 alvorlige hændelser der alle førte til indlæggelse. Heraf 6 med astmaexacerbation. Man fandt ikke statistisk signifikant forskel på de to grupper.

Lesko SM, Mitchell AA, An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial, 1995

Beskrivelse: Dette studie er en del af The Boston Fever Study. I perioden 02.02.91-12.06.93 blev der via 1735 praktiserende læger og pædiatere inkluderet 84192 børn mellem 6 mdr og 12 år. For at blive inkluderet skulle lægen vurdere, at der var behov for febernedsættende medicin, at barnet kunne indtage medicinen pr. os, at barnet vejede mellem 7-50 kg, og at der var en voksen til at administrere medicinen.

Forsøget er et randomiseret, dobbeltbundet kontrolleret studie, hvor deltagerne blev randomiseret til en af følgende grupper:

- 1) Paracetamol 12 mg/kg/dosis
- 2) Ibuprofen 5 mg/kg/dosis
- 3) Ibuprofen 10 mg/kg/dosis

Der måtte maksimalt gives 5 doser i døgnet og max 3 døgn behandling.

Fire uger efter indskrivningen til forsøget sendte man et spørgeskema, hvor der blev bedt om oplysninger om brug af medicin, behov for supplerende behandling, sygeforløb (inkl. feber), kontakt til læge, indlæggelser og nuværende status. Hvis deltagerne ikke returnerede spørgeskemaet, ringede man til forsøgspersonen minimum fire gange, man sendte derefter endnu et spørgeskema og hvis der fortsat ikke var svar, indhentede man oplysninger hos den inkluderende læge. Follow-up mislykkedes hos 277 børn (0,3 %). 795 (1%) børn havde været hospitaliseret og heraf indhentes 94 % af journalerne.

I studiet var primære outcomes: indlæggelse for akut GI-blødning, nyresvigt, Reyes syndrom og anafylaksi. Hvert outcome var klart defineret.

Sekundære outcomes: at identificere tidligere ukendte alvorlige reaktioner på ibuprofen.

Resultat: 83915 børn indgik i analysen. Ingen børn blev indlagt med anafylaksi, Reyes syndrom eller nyresvigt. Der var 4 tilfælde af GI-blødning, alle tilfælde var i

ibuprofengruppen (2 fik 5 mg/kg/dosis og 2 fik 10 mg/kg/dosis), der var ingen alvorlige tilfælde. Der var ikke signifikant forskel mellem grupperne.

For at finde tidligere ukendte reaktioner på ibuprofen (sekundære outcomes) sammenlignedes indlæggelsesårsagerne i de tre grupper, og der blev ikke fundet signifikant forskel mellem grupperne. Af dem der fik taget blodprøve havde 8 børn leukopeni, alle børnene var randomiseret til at tage ibuprofen, der var ingen leukopeni hos børnene i paracetamolgruppen. Dette var en signifikant forskel, men da tre af børnene ikke havde benyttet sig af medicinen, medregnedes disse ikke, og forskellen var ikke længere signifikant.

Lesko SM, Mitchell AA, Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children, 1997

Beskrivelse: Studiet er en del af The Boston Fever Study (Lesko et al.) med 83915 børn (se beskrivelse af dette studie ovenfor). I denne del af studiet ville de undersøge, hvorvidt ibuprofen øger risikoen for nedsat nyrefunktion hos børn. Man gennemgik journaler på de 795 børn, der blev indlagt i løbet af den 4 uger lange opfølgingsperiode. Heraf fik 288 taget blodprøve og målt kreatinin og carbamid i løbet af det første indlæggelsesdøgn.

Resultater: De 288 børn var ligeligt fordelt i de 3 randomiserede grupper med 97 i paracetamolgruppen, 103 i ibuprofen 5 mg/kg/dosis og 88 i ibuprofen 10 mg/kg/dosis. Der var ingen signifikant forskel deskriptivt mellem grupperne. Børnene havde gennemsnitligt fået 7 doser medicin fordelt på ca 2 dage. Her var der heller ikke signifikant forskel grupperne imellem. Gennemsnitligt kreatininniveau var 42 μ mol/L og for carbamid 4 mmol/L, og der var ingen signifikant forskel på grupperne. Prævalensen af kreatinin over 62 μ mol/L var 9,5% af børnene, og for carbamid over 6,4 mmol/L var prævalencen 8,1% af børnene. Heller ikke her var der signifikant forskel på grupperne. Ud af de 288 børn blev 108 børn udskrevet med diagnosen dehydratio. Her har de også set på deres gennemsnitlige kreatininniveau, som var 44 μ mol/l og gennemsnitlig carbamid på 4,3 mmol/L. Gennemsnitligt 14,3 % af børnene havde kreatinin over 62 μ mol/L. 14 % havde carbamid højere end 6,4 mmol/L. Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne. Der var ingen med akut nyresvigt. I dette studie fandt man således ikke, at ibuprofen giver hyppigere nedsat nyrefunktion sammenlignet med paracetamol.

Lesko SM, Mitchell AA, The Safety of Acetaminophen and Ibuprofen Among Children Younger Than Two Years Old, 1999

Beskrivelse: Studiet er en del af The Boston Fever Study (Lesko et al.) (se beskrivelse af dette studie ovenfor). I dette studie ville forfatterne sammenligne forekomsten af alvorlige bivirkninger hos børn under 2 år, der inkluderedes 27065 børn. Primære outcomes var akut GI-blødning, akut nyresvigt, anafylaksi, Reyes syndrom, astma, bronchitis og opkastninger/gastrit. Studiet var designet som det primære studie bortset fra at børn over 2 år ikke var inkluderet, samt de primære outcomes var udvidet.

Resultat: På trods af de oprindelige inklusionskriterier var børn mellem 6 mdr og 12 år, blev der inkluderet 463 børn under 6 mdr. Børn med en vægt mellem 5- og 95-percentilen blev inkluderet. Der blev således inkluderet 319 børn under 6 mdr.

Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne af børn mht til primære outcomes. Der er ingen tilfælde af Reyes syndrom, anafylaksi eller akut nyresvigt. Der var 3 tilfælde af gastrointestinal blødning, ingen af dem var alvorlige. Alle tre tilfælde var fra Ibuprofen-gruppen, alle tre børn var mellem 6-24 mdr. Der var ikke signifikant forskel. På mistanke om, at opkastning/gastrit symptomer kunne dække over mild GI-blødning medregnedes disse, men forskellen var stadig ikke signifikant.

Der fandtes hverken signifikant forskel mellem primære eller sekundære outcomes.

Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA, Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children, 2002

Beskrivelse: Studiet er data taget fra The Boston Fever study (Lesko et al., se ovenfor). Man ville teste hypotesen "at korttidsbrug af ibuprofen øger morbiditeten mht astma hos børn". 1879 børn med astma blev inkluderet. Inklusionskriteriet var børn, der fik astmamedicin dagen før studiets start. Man undersøgte antallet af hospitalsbesøg grundet astma for grupperne samt "outpatients visits" -tolket som ambulante besøg. Ved sidstnævnte var der tale om data rapporteret af forældrene.

Resultat: Man fandt ikke signifikant forskel på grupperne mhp. hospitalsbesøg grundet astma, men man fandt signifikant nedsat antal ambulante henvendelser i gruppen med ibuprofen, hvor der var en relativ risiko på 0,56 (95% CI: 0,34-0,95) efter justering for alder, køn og race. Ligeledes var den relative risiko i Ibuprofen-gruppen 0,43 (95% CI: 0,24-0,79) hvis årsagen til feber var luftvejsinfektion mens anden årsag til feber gav en relativ risiko 0,93 (0,44-2,0).

Referencer

-
- ¹ Bonyl: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1134>
Ibuprofen: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4315>
- ² Lægehåndbogen:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/virusinfektioner/reyes-syndrom/>
- ³ McIntyre J, Hull D, Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever, Arch Dis Child. 1996 Feb;74(2):164-7
- ⁴ J.P. Kampmann m.fl., Basal og klinisk farmakologi (2.udgave), FADLs forlag 1999, side 532-533
- ⁵ A. Hay et al., Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial, BMJ 2008
- ⁶ IRF:
http://www.irf.dk/dk/nyheder/mulig_sammenhaeng_mellem_paracetamol_og_astma_hos_boern.htm
- ⁷ Lundstrøm KE., Ibuprofen er mere effektivt end paracetamol til at sænke temperature hos febrile børn med alment ubehag, Ugeskr Laeger. 2012 Apr 30;174(18):1214-7.
- ⁸ Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA, Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006 Feb;160(2):197-202
- ⁹ Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ et al, Acetaminophen versus Ibuprofen in Young Children with Mild Persistent Asthma, N Engl J Med, 2016 Aug 18;375(7):619-30.
- ¹⁰ Lesko SM, Mitchell AA, An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial, JAMA. 1995 Mar 22-29;273(12):929-33
- ¹¹ Lesko SM, Mitchell AA, Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children, Pediatrics. 1997 Dec;100(6):954-7
- ¹² Lesko SM, Mitchell AA, The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old, Pediatrics. 1999 Oct;104(4):e39
- ¹³ Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA, Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children, Pediatrics, 2002 Feb;109(2):e20
- ¹⁴ Smertebehandling af børn fra 28 dage til 15år <https://pri.rn.dk/Sider/7780.aspx>